

Frauenklinik, Spital Zollikerberg

J. Kunz

Die Levonorgestrel freisetzende Intrauterinspirale – Kontrazeption und therapeutische Indikationen

The Contraceptive Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Has Additional Therapeutic Indications

Zusammenfassung

Die Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinspirale (LNG-IUS)* hat eine hohe kontrazeptive Sicherheit. Sie eignet sich zur Kontrazeption auch für stillende Wöchnerinnen und stellt bei abgeschlossener Familienplanung eine echte Alternative zur Sterilisation dar. Im Vergleich zu den Kupfer-freisetzenden Intrauterinspiralen sind die Raten von ektoper Schwangerschaft und von Adnexitis/Pelvo-peritonitis (PID) vermindert. Bei menstruierenden Frauen ist der menstruelle Blutverlust geringer, entsprechend seltener und schwächer treten Dysmenorrhoe und/oder Eisenmangelanämie auf. Bei Hypermenorrhoe/Menorrhagie stellt die LNG-IUS eine therapeutische Alternative zum operativen Vorgehen dar. Im Klimakterium und in der Postmenopause eignet sich die LNG-IUS zur Endometriumprotektion bei kontinuierlicher Estrogensersatztherapie.

Schlüsselwörter: Kontrazeption – Levonorgestrel – Intrauterinspirale – Menorrhagie – Sterilisation

Summary

The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS)* is a highly reliable contraceptive device. It is a suitable method of contraception also for breast-feeding mothers, and for women who have completed their family it is a real alternative to sterilisation. In comparison with the copper-releasing intrauterine devices, the rates of ectopic pregnancies and adnexitis/pelvic peritonitis (PID) are reduced. In menstruating women the menstrual blood loss is lower and, correspondingly, dysmenorrhoea and/or iron-deficiency anaemia occur less frequently and when they do occur they are less severe. In hypermenorrhoea/menorrhagia the LNG-IUS is a therapeutic alternative to the surgical procedure. In the menopause and postmenopause the LNG-IUS is suitable for protection of the endometrium in women undergoing continuous estrogen replacement therapy.

Key words: contraception – Levonorgestrel – intrauterine system – menorrhagia – sterilisation

Zur Kontrazeption tragen weltweit schätzungsweise über 60 Millionen Frauen eine Intrauterinspirale (IUS). Damit ist die IUS hinter den oralen Kombinationspillen die am häufigsten benutzte, reversible kontrazeptive Methode. Dies, obwohl Dysmenorrhoe, Menorrhagie und gewisse Mitteilungen über pelvine Infekte deren Anwendung einschränken [1,2].

Vor rund 10 Jahren wurde in Europa eine IUS entwickelt und auf den Markt gebracht, welche in 24 Stunden 20 mcg Levonorgestrel (LNG-IUS) freisetzt. Die vorliegende Übersicht hat zum Ziel, diese LNG-IUS im Einsatz nicht nur zur Kontrazeption, sondern auch für andere gynäkologische Indikationen vorzustellen.

Entwicklung der Gestagen freisetzenden Intrauterinspiralen

Die erste kommerziell erhältliche Gestagen-freisetzende Intrauterinspirale, Progestasert®, wurde in den 80er-Jahren eingeführt. Das Hormonreservoir (Progesteron 38 mg) dieser IUS war begrenzt, so dass die IUS jährlich gewechselt werden musste. Ausserdem wurde eine erhöhte Rate ektoper Schwangerschaften beobachtet [3,4], so dass die IUS in Europa mit Ausnahme von Frankreich vom Markt zurückgezogen wurde. Dies, obwohl festzustellen war, dass der menstruelle Blutverlust unter dieser IUS vermindert war [5].

* Mirena® Schering

Diese Beobachtung bezüglich menstruellem Blutverlust hatte aber zur Folge, dass LNG-haltige IUS entwickelt wurden. Durch Erhöhung der Menge an Levonorgestrel (LNG) im Reservoir konnte die Wirkungsdauer auf 5 Jahre ausgedehnt werden und die Rate ekto-per Schwangerschaften wurde reduziert. Eingeführt wurde die LNG-IUS in Finnland 1990, in Schweden 1992, in England 1995 und in der Schweiz 1996.

Technik des Einlegens

Das Einlegen einer LNG-IUS ist im Allgemeinen, selbst bei Nullipara, nicht schwierig. Allerdings kann das grössere Kaliber des Längsastes (Durchmesser 4.84 mm) im Vergleich zum Nova-T® (Schering) (3.7 mm) gelegentlich zu Problemen führen [6]. In diesen Fällen können eine Prämedikation (Ibuprofen 600 mg Granulat oder Diclofenac 50 mg oral und Lorazepam 1 mg sublingual oder Midazolam 7.5 mg oral; evtl. zusätzlich Atropinsulfat 0.5 mg s.c.), Lokalanästhesie (Prilocain 1% ohne Adrenalin je 4 ml beidseits parazervikal bei 4h und 8h, 2-4 mm unter die Scheidenhaut) und die Zervixdilatation bis maximal Hegar 5 das Procedere erleichtern.

Über technische Probleme mit der LNG-IUS-Einlage bei postmenopausalen Frauen gibt es keine Mitteilungen. Die lokale Vorbehandlung mit Estradiol während eines Monats [7] wird nicht als generell notwendig erachtet [8,9,10].

Biologische Wirkungsmechanismen

Levonorgestrel ist ein 19-Nortestosteron-Derivat, welches biologisch wesentlich potenter ist als natürliches Progesteron. Die Serumkonzentrationen der Östrogene während des menstruellen Zyklus werden durch die LNG-IUS auch nach sieben Jahren Liegedauer nicht beeinflusst [11,12]. Im besonderen sind keine Unterschiede bezüglich Serumestradiolspiegel festgestellt wor-

den zwischen Frauen, die unter LNG-IUS regelmässig menstruierten und solchen, die oligo- oder amenorrhöisch waren. Die unter LNG-IUS normalen Serumöstrogenkonzentrationen erklären, warum in Serie-Ultraschalluntersuchungen neben einer abnormen auch eine normale Follikelentwicklung beobachtet wurde [13]. Unter dem lokal freigesetzten LNG nimmt die Ansprechbarkeit des Endometriums auf Estradiol ab [14,15]. Das bedeutet, dass der proliferative Effekt der Östrogene am Endometrium, unabhängig von den normalen Estradiolserumkonzentrationen, unterdrückt wird und die zyklischen Veränderungen, die die ovariellen Steroide am Endometrium verursachen, fehlen [16]. Die morphologischen Veränderungen am Endometrium, die im Sinne einer Atrophie vor allem das Stroma betreffen, können schon 1-3 Monate nach Insertion der LNG-IUS beobachtet werden [16]. Diese Veränderungen sind im ersten und siebten Jahr der Liegedauer identisch [16]. Der normale Zustand des Endometriums ist in den meisten Fällen im ersten Monat nach Entfernung der LNG-IUS wieder erreicht [17].

Unmittelbar nach dem Einsetzen der LNG-IUS kommt es im ersten Monat zu einer erhöhten Freisetzung von LNG, gefolgt von einer konstanten Freisetzung von 20 mcg/24 Stunden, was mit einer mittleren Plasmakonzentration von 150 pg/ml korrespondiert [18,19]. Dies entspricht 4-13% der Serumspiegel von LNG, die unter oralen Kontrazeptiva mit 150 mcg LNG/Pille erreicht werden. Die intra-individuellen Plasmaspiegel zeigen nur eine geringe Variabilität, während diese von Frau zu Frau erheblich sein kann [11]. Nachgewiesen ist, dass die LNG-IUS nach fünf Jahren noch 40% der ursprünglichen Dosis (52 mg) von LNG enthält, so dass die Serumkonzentrationen [20], die histologischen Veränderungen am Endometrium [16] und damit die kontrazeptive Wirkung [21,22,23] für weitere zwei Jahre erhalten bleiben.

Die kontrazeptive Wirkung

Der kontrazeptive Wirkungsmechanismus der LNG-IUS wird noch nicht vollständig verstanden. Wahrscheinlich sind verschiedene Mechanismen beteiligt. Der Zervikalschleim ist hinsichtlich Viskosität und Wassergehalt verändert, was den zervikalen Mukus eindickt [24]. Dies erschwert die Aszension der Spermien, lässt sich allerdings nicht immer nachweisen [13]. Die von allen IUS erreichten Veränderungen am Endometrium mit vor allem erhöhter Zahl von Leukozyten und Makrophagen erschweren oder verunmöglichen zusätzlich die Aszension von Spermien [1]. LNG vermindert ausserdem die Sensitivität des Endometriums auf zirkulierendes Estradiol [14,15] und führt lokal zur Endometriumatrophie.

Die unter LNG-IUS erreichten geringen mittleren Plasmakonzentrationen von unter 200 pg/ml liegen unter der Plasmakonzentration von LNG, die zuverlässig Einfluss auf die Ovulation ausübt [18]. Aus diesem Grund treten bei 45-78.5% der Frauen mit LNG-IUS Ovulationen auf, wobei die Rate abhängt von den individuellen zirkulierenden LNG-Spiegeln [20,25]. Die Inzidenz anovulatorischer Zyklen unter LNG-IUS entspricht damit derjenigen von Kupfer-freisetzenden Spiralen [12]. Für die hohe kontrazeptive Sicherheit der LNG-IUS steht somit die Unterdrückung der Ovulation nicht im Vordergrund. Entscheidend dabei ist, dass die LNG-IUS vor einer möglichen Befruchtung eingreift und somit ein echtes Kontrazeptivum - kein Abortivum - darstellt. Dies ist damit bewiesen, dass im Serum kein Beta-HCG nachweisbar ist [26] und im Genitaltrakt von Frauen mit LNG-IUS keine befruchteten Eizellen gefunden wurden [27].

Kontrazeptive Sicherheit

Die Versagerquote moderner Kupferspiralen liegt bei 0.3-1.0/100 Frauenjahre [28]. Der Pearl-Index der LNG-IUS beträgt 0.0-0.3/100 Frauenjahre [15,21,22,23,29,30,31,32]. Diese Schwangerschaftsrate ist mit derjenigen der Sterilisation der Frau vergleichbar und liegt

tiefer als bei Kupfer freisetzenden Spiralen und anderen Formen der reversiblen Kontrazeption (z. B. Pearl-Index von Depo-Provera (0.0–1.0/100 Frauenjahre) [28]. Der kontrazeptive Schutz der LNG-IUS hält fünf Jahre an [13,15,21, 22,23] und könnte auf sieben Jahre ausgedehnt werden. Allerdings besteht die Registrierung von LNG-IUS zur Kontrazeption lediglich für eine Anwendungsdauer von fünf Jahren.

Bei einer täglichen lokalen Freisetzungsrate von 20 mcg LNG und einer systemischen LNG-Konzentration von unter 200 pg/ml ist damit die LNG-IUS unter den hormonalen kontrazeptiven Methoden diejenige mit der niedrigsten Dosis. Ausserdem entfallen unter der LNG-IUS im Vergleich zu kombinierten oralen hormonalen Kontrazeptiva die Ethinylestradiol-assoziierten Nebenwirkungen.

Postpartale Kontrazeption

Allgemein werden im Wochenbett Barrieremethoden und Gestagene als Mittel der ersten Wahl zur Kontrazeption verwendet, weil diese keinen negativen Effekt auf das Stillen ausüben.

Vergleichsstudien haben gezeigt, dass in der postpartalen Phase unter LNG-IUS Blutungen und Spotting anfänglich häufiger sind als unter Nova-T, diese aber nach drei Monaten spärlicher werden und schliesslich mit gleicher Inzidenz auftreten wie unter Nova-T [33]. In der Muttermilch sind geringe Mengen von LNG nachweisbar, so z. B. nach drei Monaten in einem Verhältnis mütterliches Plasma zu Muttermilch von 100:25, so dass der Säugling gegenüber LNG exponiert ist. Diese geringe Dosis beträgt ungefähr 0.1% der täglichen Dosis der Mutter und hat bei einer Beobachtungszeit von mindestens einem Jahr keinen negativen Einfluss auf die Entwicklung von Säuglingen stillender Mütter [33, 34]. Mit dem Einlegen der LNG-IUS ist nach vaginaler oder operativer Entbindung 6–8 Wochen zuzuwarten.

Postkoitale Kontrazeption

Weil die LNG-IUS kein Abortivum ist, liegen auch keine Mitteilungen über

den Gebrauch der LNG-IUS zur Notfallkontrazeption in Zyklusmitte vor.

Wiedererreichen der Fertilität

Eine der Forderungen an eine moderne Kontrazeption ist das Wiedererreichen der Fertilität nach Absetzen der angewandten Methode.

In einer Studie [35], die Teil einer in Europa durchgeführten klinischen Multicenterstudie [36] war, wurde dies bei Frauen untersucht, die die LNG-IUS oder das Nova-T wegen Kinderwunsch entfernten. Die Schwangerschaftsrate und der Verlauf der ersten Schwangerschaft nach Entfernung der IUS wurden beobachtet. Die Frauen wurden mindestens 24 Monate oder bis zum Geburtstermin erfasst. Die Daten von 138 Frauen nach LNG-IUS und 71 nach Nova-T stehen zur Verfügung. Zwischen den beiden Gruppen bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Parität, Zahl der Aborte, Anamnese von PID (Pelvic Inflammatory Disease) oder Dauer der Anwendung der IUS. Während der Beobachtungsperiode wurden 75.4% der Frauen, die früher eine LNG-IUS hatten und 70.4% nach Nova-T schwanger. Unter denjenigen, die schwanger wurden, konzipierten in beiden Gruppen 92% im ersten Jahr. Die kumulierte Konzeptionsrate im ersten und im zweiten Jahr betrug in der LNG-IUS-Gruppe 79.1% und 86.6% und in der Nova-T-Gruppe 71.2% und 79.9%. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich damit kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Dauer der LNG-IUS-Anwendung hatte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Konzeptionsrate. In der LNG-IUS-Gruppe betrug die Schwangerschaftsrate innerhalb von zwei Jahren 90% nach einer Anwendungsdauer von unter 24 Monaten und 81% nach über 24 Monaten Anwendung bzw. 77% und 88% in der Nova-T-Gruppe. 86% der Schwangerschaften nach LNG-IUS-Entfernung führten zu einer Lebendgeburt.

Diese Daten belegen, dass sich das Endometrium und die Ovarialfunktion, wenn überhaupt unterdrückt, nach Entfernung der LNG-IUS rasch erholen. Die Schwangerschaftsrate, der beste Test für die physiologische reproduktive Funktion der Frauen, die LNG-IUS verwendet haben, ist vergleichbar mit derjenigen von Frauen, die keine kontrazeptiven Massnahmen anwendeten. Auch nach Amenorrhoe unter LNG-IUS entspricht die Schwangerschaftsrate nach Entfernung der LNG-IUS derjenigen von Frauen, die keine kontrazeptiven Methoden verwendet haben [17].

Rate ektopter Schwangerschaften

Unter der Rate ektopter Schwangerschaften wird die Gesamtzahl extrauteriner Schwangerschaften verglichen mit der Anzahl intrauteriner Schwangerschaften. Bei gleicher Anzahl ungewollter Schwangerschaften unter einer kontrazeptiven Methode wird die Rate ektopter Schwangerschaften einer Methode umso höher sein, je effektiver diese Methode intrauterine Schwangerschaften verhindert. Den Spiralen wird allgemein eine erhöhte Rate ektopter Schwangerschaften angelastet. Dabei handelt es sich aber nicht um eine real erhöhte Anzahl ektopter Schwangerschaften. Die Rate ektopter Schwangerschaften unter IUS ist nämlich nur deshalb höher als unter hormonaler Kontrazeption, weil unter IUS vergleichsweise mehr intrauterine als extrauterine Schwangerschaften verhindert werden. In einer europäischen Studie [30] betrug die Rate ektopter Schwangerschaften bei Frauen unter LNG-IUS 0.2/1000 Frauenjahre, verglichen mit 2.5/1000 Frauenjahre unter Nova-T. Auch in einer Übersichtsarbeit, welche die Daten randomisierter Studien über LNG-IUS und verschiedene Kupferspiralen zusammenfasst, wird die Rate ektopter Schwangerschaften unter LNG-IUD mit 0.2/1000 Frauenjahre, verglichen mit einer solchen von 0.9/1000 Frauenjahre für Kupfer freisetzende

IUS angegeben. Diese niedrige Rate ektopter Schwangerschaften unter LNG-IUS liegt deutlich tiefer als die Rate bei Frauen ohne Kontrazeption (1–2/1000 Frauenjahre). Die niedrige Rate ektopter Schwangerschaften unterstreicht ausserdem die hohe kontrazeptive Sicherheit der LNG-IUS, weil ektope Schwangerschaften 20–25% der Versager unter LNG-IUS ausmachen [37]. Dies bestätigt den Eindruck, dass IUS allgemein eine intrauterine Schwangerschaft eher verhüten als eine extrauterine und dieser Unterschied bei der LNG-IUS besonders ausgeprägt ist. Damit schützt die LNG-IUS vor ektopter Schwangerschaft besser als der Verzicht auf kontrazeptive Massnahmen und mindestens in gleichem Rahmen wie die Kupfer freisetzenden Spiralen, wenn auch vergleichsweise etwas weniger gut als kombinierte orale Kontrazeptiva.

Andere positive Effekte der LNG-IUS und zusätzliche therapeutische Indikationen

Die LNG-IUS ist nicht nur eine sehr effektive, lang wirksame und rasch reversible Methode der Kontrazeption, sondern bietet dadurch, dass LNG lokal einen stark suppressiven Effekt auf das Endometrium ausübt, zusätzliche gesundheitliche Vorteile und weitere therapeutische Indikationen. Von Bedeutung ist, dass die Suppression der Proliferation des Endometriums unabhängig ist von der Phase des menstruellen Zyklus, der Dauer der Anwendung, dem Alter und der Parität der Frau [16].

LNG-IUS statt Tubensterilisation

Die hohe kontrazeptive Sicherheit der LNG-IUS und die nachfolgend aufgeführten Gründe sprechen dafür, die in Allgemeinanästhesie ausgeführte transabdominale bzw. transvaginale Tubensterilisation durch die «reversible» Sterilisation mittels transzervikal und ohne Anästhesie eingelegter LNG-IUS zu ersetzen.

Nach den Erkenntnissen des American Collaborative Review of Sterilization (CREST-Studie) ist die Sterilisation der Frau vor allem langfristig gesehen mit einer Versagerquote von 1:200 (lifetime failure) weniger effektiv als allgemein angenommen wird [38]. Nach 10 Jahren ist die Versagerquote doppelt so hoch wie zwei Jahre nach der Operation, was bedeutet, dass die Sterilisation nach zwei Jahren nicht mehr als sicher angegeben werden darf. Grund hierfür ist in den meisten Fällen eine Rekanalisation, nicht ein nachweisbarer Fehler des Chirurgen. Besonders alarmierend ist die Versagerquote bei Frauen, die im Alter von unter 30 Jahren sterilisiert wurden. Ein Drittel dieser Versager resultierten in Extrauterinschwangerschaften, wobei von den verwendeten Methoden die bipolare Elektrokoagulation der Tuben die höchste Rate aufwies. In der gesamten Studie [38] hatte die bipolare Diathermie nach zwei Jahren eine Versagerquote von 4.6 und nach zehn Jahren von 24.8/1000 Eingriffe, verglichen mit dem Falope-Ring mit 7.6/2 Jahre und 17.7/10 Jahre/1000 Eingriffe. Der Hulka-Clip mit 23.8/2 Jahre und 36.5/10 Jahre/1000 Eingriffe erwies sich als deutlich schlechter. Für Kupfer freisetzende IUS, die eine geringere kontrazeptive Sicherheit haben als die LNG-IUS, wird eine kumulative Schwangerschaftsrate von 14/1000 Frauen nach zehn Jahren angegeben [39], womit sich auch diese IUS als effektiver erweisen als alle Sterilisationsmethoden (18/1000) aus der CREST-Studie [38]. Ganz im Gegensatz zur Vasektomie, die nach zwei negativen Spermogrammen eine Versagerquote von unter 1:2000 aufweist [40]. Zu den bestdokumentierten Faktoren, die gegen eine Sterilisation sprechen, zählen Alter unter 30 Jahren, ledige oder erst kürzlich verheiratete Frauen, Kinder nur eines Geschlechts, Entschluss zur Sterilisation unter äusserem Druck, ohne ausreichende Bedenkfrist, z. B. unmittelbar post partum, post abortum, post interruptionem und mangelhafte Aufklärung über andere Methoden der Kontrazeption. Möglicher-

weise lässt sich in diesen Fällen mit LNG-IUS die Sterilisation umgehen. Dies gilt im besonderen für Frauen im Alter von über 40 Jahren, die mit der LNG-IUS bei nicht-bestehendem Kinderwunsch nicht nur eine hohe kontrazeptive Sicherheit haben, sondern auch zusätzliche Vorteile wie eine Reduktion des menstruellen Blutverlustes, die Korrektur klimakterischer Blutungsanomalien sowie die Protektion des Endometriums im Falle einer Hormonersatztherapie erleben. Wünscht eine Frau die definitive Kontrazeption, so ist ihr somit die LNG-IUS als Option zu empfehlen bzw. sie darauf hinzuweisen, dass neue Daten für die Vasektomie sprechen, die zehnmal effektiver ist als die Sterilisation der Frau [40].

Pelveoperitonitis (Pelvic Inflammatory Disease, PID)

Die Folgen von PID als Morbiditätsfaktor, vor allem für Frauen im reproduktiven Alter, sind hinreichend bekannt [41]. In den westlichen Industrieländern steigt die Inzidenz von PID an [42]. In früheren Untersuchungen wurde die ätiologische Rolle von IUS für PID überschätzt [43,44]. Die Gesamtrate von PID bei IUS-Trägerinnen beträgt 0.18–1.6/1000 Frauenjahre [45, 46]. Die Inzidenz von PID unter LNG-IUS ist vergleichbar mit derjenigen unter Kupferspiralen [15,21,23,29] oder sogar niedriger [30,47]. Das Risiko für PID ist unabhängig vom Typ der IUS und abgesehen von den ersten drei Wochen nach Einlage, nicht höher als das Risiko, welches in der betreffenden Population besteht [46,48]. Aus der Erfahrung, dass das Infektrisiko in den ersten 20 Tagen nach Einlage am höchsten ist [46], was mit der vorübergehenden bakteriellen Kontamination des Cavum uteri nach der IUS-Einlage zusammenhängt [49,50], leiten sich folgende Empfehlungen für die IUS ab: Geeignet sind monogame Frauen. Bei jedem endozervikalen Eingriff muss die Zervix frei sein von sexuell übertragbaren Organismen; nötigenfalls hat eine mikrobiologische Kontrolle zu erfolgen. Falls ein Screening nicht möglich ist,

empfiehlt sich die Antibiotikaphylaxe [51], was aber als Routinemassnahme nicht notwendig ist [52]. Eine frühe Kontrolle, ca. sieben Tage nach Einlage, erlaubt es allfällige Infekte rechtzeitig zu erfassen und zu behandeln.

Uterus myomatosus

Submuköse Myome verändern die Form des Cavum uteri. Aus diesem Grund gelten solche Uteri als Kontraindikation für IUS, während kleine intramurale und subseröse Myome nicht von Bedeutung sind. Myome können ausserdem zu therapiebedürftigen Blutungsanomalien im Sinne von Hypermenorrhoe und Menorrhagie führen.

Unter der LNG-IUS konnte die erfolgreiche Behandlung myombedingter Menorrhagien und zusätzlich eine geringe Reduktion der Grösse von myomatösen Uteri nach 12 Monaten von 9.8% (mittleres Uterusvolumen vor der Behandlung 348 ml versus 314 ml nach 12 Monaten) nachgewiesen werden [53]. Diese Grössenabnahme ist klinisch zwar kaum relevant, könnte aber mit der Auswahl der Patientinnen zusammenhängen, da Frauen mit sehr grossen Uteri von der Therapie mit LNG-IUS oft ausgeschlossen werden. Nach den Erfahrungen von Fong und Singh [54] trifft dies aber nicht zu. Diese Autoren behandelten eine Patientin mit Uterus myomatosus mit einem Volumen von echographisch 501 ml, der nach neun Monaten um 27% auf 366 ml zurückging. In diesem Fall wurden auch Menorrhagie/Hypermenorrhoe und damit die Anämie sowie die Dysmenorrhoe erfolgreich behandelt. Die Autoren [54] bezeichnen die initiale Uterusgrösse aus diesem Grund nicht als limitierenden Faktor für die Therapie mit LNG-IUS. Auch in weiteren Untersuchungen konnte eine Abnahme des Volumens von Myomen nach 6–18 Monaten Anwendung von LNG-IUS [55] und in einer Multicenterstudie auch eine geringere Rate operativer Eingriffe am Uterus und an Hysterektomien nachgewiesen werden [21]. Möglicherweise beruht dieser Effekt der LNG-IUS auf das Uteruswachstum auf

einer Hemmung des endometrialen Wachstumsfaktors [56, 57].

Adenomyosis uteri

Die Adenomyosis uteri ist eine häufige Erkrankung bei Frauen im Alter von 40–50 Jahren und ein häufiger Grund für Menorrhagie, Hypermenorrhoe und damit Anämie sowie für Dysmenorrhoe. Die Therapieoptionen sind begrenzt und oft wird die Hysterektomie als einzig erfolgversprechende Therapieform gewählt [54]. Andere Therapien umfassen die Endometriumablation [58], die bei intramuralen und subserösen Myomen versagt, Danazol [59] oder die hormonale Suppression mit GnRH-Agonisten [60]. Daneben gelangen nicht-steroidale Antirheumatika und Fibrinolysehemmer zur Anwendung.

Die Wirkung von LNG-IUS auf die Adenomyosis uteri befolgt zwei Mechanismen, nämlich zunächst die Atrophie des Endometriums [53], was für die Reduktion der menstruellen Blutung verantwortlich ist. Dann aber hat die LNG-IUS auch eine direkte Wirkung auf die Adenomyoseherde, indem damit eine verminderte Ansprechbarkeit der Östrogenrezeptoren im Endometrium verursacht wird. Dies ist bereits ein Monat nach Insertion nachweisbar [61]. Durch diese verminderte Ansprechbarkeit der Östrogenrezeptoren in den Adenomyoseherden wird der Stimulation dieser Herde durch Östrogen vorgebeugt und es kommt zur Atrophie der Adenomyoseherde. Damit nimmt die Kontraktilität des Myometriums zu, was den menstruellen Blutverlust weiter vermindert. Der ausgeprägte lokale Effekt, welchen LNG-IUS erreichen, resultiert aus der Tatsache, dass die im Endometrium erreichten LNG-Konzentrationen tausendmal höher sind als die Serumkonzentrationen [62]. Demgegenüber versagen Levonorgestrel freisetzende subdermale Implantate, welche ähnliche Serumkonzentrationen erreichen wie die LNG-IUS, die aber praktisch keinen Gestageneffekt auf das Endometrium ausüben [9]. Zusätzlich sind die LNG-IUS bei sekundärer, durch Adenomyosis uteri beding-

ter Dysmenorrhoe wirksam. Dies beruht auf der mit LNG-IUS erreichten Veränderung der Prostaglandinproduktion im Endometrium und der Atrophie der Adenomyoseherde [63]. Aus diesen Gründen wird die LNG-IUS als valable Option und echten Fortschritt in der Behandlung der Adenomyosis uteri bezeichnet, zumal die Hysterektomie nicht nur mit Morbidität und Mortalität belastet ist, sondern für manche Frau auch aus psychologischen Gründen nicht in Frage kommt [54]. Schliesslich kann auch eine Kontraindikation für eine Anästhesie bestehen, wie z. B. bei autosomal dominant vererbter maligner Hyperthermie [54].

Menorrhagie/Hypermenorrhoe

Der normale menstruelle Blutverlust (Menstrual Blood Loss; MBL) wird auf 30–60 ml geschätzt. Eine objektive Messung des MBL ist in der Routine nicht möglich, obwohl Labormethoden zur Verfügung stünden [64]. Um die menstruelle Blutquantität zu erfassen, verlässt man sich auf anamnestiche Schilderungen der Frau. Hypermenorrhoe bezeichnet den Abgang von Koagula. Der Begriff Menorrhagie wird weltweit benutzt, doch werden darunter unterschiedliche Blutungsanomalien verstanden. Im englischen Sprachraum wird Menorrhagie definiert als regelmässige Periode mit einem grossen Blutverlust von über 80 ml. Mit wenigen Ausnahmen sind solche regelmässigen Zyklen ovulatorisch und die Menstruationsblutung stammt aus einem sekretorisch umgewandelten Endometrium. Eine schwedische Studie [65] zeigt, dass 11% der Frauen mit Menorrhagie unter einem MBL von über 80 ml leiden, in England sind 9% betroffen [66]. Am häufigsten ist die idiopathische Menorrhagie, bei der die zugrundeliegende Ursache klinisch nicht fassbar ist. In diesen Fällen wird angenommen, dass die Menorrhagie auf einem lokalen Defekt im Gerinnungsmechanismus des Endometrium beruht. Weitere mögliche Ursachen sind Myome und bei 17% der Frauen mit Menorrhagie liegt eine Gerinnungs-

anomalie, meist eine milde Form des M. Willebrand, zugrunde [67]. Eine Pathologie des Endometriums ist eine seltene Ursache, muss aber diagnostisch ausgeschlossen werden.

Praktische Bedeutung erlangt der zu grosse menstruelle Blutverlust (MBL über 80 ml) dadurch, dass er Anlass gibt für Arztbesuche und den häufigsten Grund für Eisenmangelanämie bei Frauen in Industrieländern und ein häufiger Grund für operative Eingriffe, einschliesslich Hysterektomie, darstellt [65, 68]. So ist bekannt, dass 60% der Frauen mit Menorrhagie innerhalb von fünf Jahren hysterektomiert werden [69]. In einer weiteren Untersuchung, die 17032 Frauen im Alter von 25–39 Jahren erfasste, wurden 1885 (11.1%) innerhalb der Beobachtungsperiode hysterektomiert [70]. Häufigste Gründe waren Myome, dicht gefolgt von Blutungsanomalien ohne fassbare Uteruspathologie. Die Autoren [70] schätzten, dass 20% der Frauen, die an der Studie teilnahmen, bis zum Alter von 55 Jahren hysterektomiert werden.

Über die hysteroskopische Therapie (Endometriumablation usw.) von dysfunktionellen Blutungen berichtet eine schottische Studie [71]. 12% der Patientinnen erlitten Komplikationen, eine verstarb an Toxic Shock Syndrome. Uterusperforationen und Überwässerungen traten in 1% der Fälle auf.

554 Frauen konnten während 12 Monaten beobachtet werden. 48% waren nach 12 Monaten mit der Behandlung zufrieden, 13% mussten erneut behandelt werden und 11% wurden hysterektomiert. Damit erweist sich die Endometriumablation als therapeutische Alternative mit signifikanter postoperativer Morbidität [72,73] und unsicherem Langzeitresultat. Die Endometriumablation darf ausserdem bei Wunsch nach Erhaltung der Fertilität nicht angewendet werden. Auch zur Kontrazeption ist die Methode nicht geeignet.

Vom Einlegen einer Kupferspirale wird bei Menorrhagie abgeraten, weil diese einen noch grösseren Blutverlust verursachen kann [74]. Dies hat zur Folge, dass v. a. in Ländern mit einer hohen Inzidenz von Eisenmangelanämie IUS

zur Kontrazeption selten zur Anwendung kommen.

Therapeutisch werden bei Menorrhagie operative Verfahren wie Hysterektomie oder, weniger invasiv, die Endometriumablation eingesetzt. Die medikamentöse Therapie umfasst Hormone in Form von kombinierten oralen Kontrazeptiva, Gestagenen, Danazol, selten GnRH-Agonisten, Fibrinolysehemmer und Prostaglandin-Synthetasehemmer. Die Erfolgsraten sind unterschiedlich. So reduzieren orale Kontrazeptiva [75] und fibrinolytische Substanzen [76] den MBL um ungefähr 50%, die Prostaglandin-Synthetasehemmer Mefenacid um 30% [77], Naproxen um 24% [78] und Danazol durch Hemmung der hypophysären Gonadotropine um 86% [79]. Eine andere hormonale Option ist die intrauterine Applikation von Gestagenen. Ideale Voraussetzungen für die Therapie der Menorrhagie mit der LNG-IUS sind der zusätzliche Wunsch nach Kontrazeption, ein normales Cavum uteri und ein normal grosser oder nur leicht vergrösserter Uterus, wobei wie erwähnt kleine subseröse oder intramurale Myome keine Kontraindikation für die LNG-IUS darstellen. Die Gründe für die Abschwächung des menstruellen Blutverlustes durch die LNG-IUS sind vielfältig und umfassen die im Vergleich zu Kupfer freisetzenden Spiralen geringere mechanische Beanspruchung des Endometriums [80], die verminderte Prostaglandinproduktion und die unterdrückte fibrinolytische Aktivität [80,81], sowie in manchen Fällen die Hemmung der Ovulation. Für die LNG-IUS wurde in mehreren Multicenterstudien eine signifikante Reduktion des menstruellen Blutverlustes nachgewiesen [15,21,22,29,30]. Andersson und Rybo [82] stellten bei 17 Frauen mit einem mittleren MBL von 176 ml vor Einlage der LNG-IUS, nach drei Monaten einen Rückgang auf 24 ml, nach sechs Monaten auf 15 ml und nach zwölf Monaten auf 5 ml fest, was einer Reduktion des MBL von 86%, 92% und 97% entspricht. In einer weiteren Untersuchung wurden 44 Frauen mit Menorrhagie und einem MBL von über 80 ml in zwei Gruppen

randomisiert [83]. Bei der ersten Gruppe wurde den Probandinnen (n=22) in den ersten sieben Tagen nach Menstruationsbeginn eine LNG-IUS eingesetzt, die Frauen der zweiten Gruppe (n=22) erhielten während drei Zyklen oral Norethisteron 3×5 mg/d vom 5.–26. Zyklustag. Die Reduktion des MBL in der LNG-IUS-Gruppe betrug 94%, in der Norethisteron-Gruppe 87%. Nach drei Monaten wollten 76% der Frauen in der LNG-IUS-Gruppe die Therapie weiterführen, verglichen mit nur 22% in der Norethisteron-Gruppe. Damit erwiesen sich beide Methoden als geeignet zur Therapie der Menorrhagie, der Zufriedenheitsgrad der Frauen unter LNG-IUS war aber deutlich höher.

Werden zur Therapie der Menorrhagie die Wirkungen der LNG-IUS und verschiedene nicht-steroidale Antirheumatika miteinander verglichen, so wird der MBL in allen Gruppen reduziert, am deutlichsten aber in der LNG-IUS-Gruppe [84].

Mit LNG-IUS wurden auch Frauen erfolgreich behandelt, deren Menorrhagie sich als refraktär auf andere Behandlungen erwiesen hat [12]. Nach zwölf Monaten waren 66% oligo- oder amenorrhöisch.

In einer finnischen Untersuchung [85] wurden 56 Frauen im Alter von 33–40 Jahren, die wegen Menorrhagie für die Hysterektomie vorgesehen waren, randomisiert in dem Sinn, dass sie ihre bisherige Medikation beibehielten oder eine LNG-IUS eingesetzt bekamen. Nach sechs Monaten traten in der LNG-IUS-Gruppe 64% der Frauen von ihrem Entscheid zur Hysterektomie zurück, verglichen mit 14% in der Kontrollgruppe. Mehrfach wurde ein Anstieg der Serum-Hämoglobinkonzentration und des Serum-Ferritin dokumentiert, bedingt durch den verminderten menstruellen Blutverlust [23,29,30,86]. Aus diesen Gründen wird die LNG-IUS heute als das effektivste, reversible, langzeitwirksame Mittel zur Therapie von Menorrhagien bezeichnet, welches sich auch für junge Frauen mit Wunsch nach Erhaltung der Fertilität eignet und bei denen eine operative

Therapie aus diesem Grund nicht in Frage kommt [84]. Bei vielen prämenopausalen Frauen mit Menorrhagie ist die LNG-IUS die Therapie der Wahl. Benötigen diese Frauen eine Hormonersatztherapie, so kann auf die zusätzliche Gestagengabe verzichtet werden. Mit der LNG-IUS wird ausserdem die oft mit der Menorrhagie verbundene Dysmenorrhoe behandelt [87].

Dysmenorrhoe

Mehrere Studien weisen unter LNG-IUS verglichen mit Kupferspiralen eine signifikante Abnahme von Dysmenorrhoe nach [15,21,88]. Auch bei Frauen, die wegen Menorrhagie mit LNG-IUS behandelt wurden, nahm die Dysmenorrhoe ab [6,87]. Der Effekt der Abnahme der Dysmenorrhoe wird wahrscheinlich erreicht durch verminderte Prostaglandinfreisetzung [80]. Als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Dysmenorrhoe ist die LNG-IUS allerdings noch nicht geprüft.

Peri- und postmenopausale Hormonersatztherapie (HRT)

Die wegen klimakterischen Symptomen eingesetzte kontinuierliche Östrogenersatztherapie kann eine Endometriumhyperplasie verursachen [89], die als Risikofaktor für Endometriumkarzinom gilt [90]. Die proliferative Wirkung des Östrogens am Endometrium wird durch einen Wachstumsfaktor (Insulin-like Growth Factor) ermöglicht. Unter dem Einfluss von Progesteron wird in den Zellen des Endometriumstromas ein diesen Wachstumsfaktor bindendes Protein exprimiert, wodurch die proliferative Aktivität des Östrogens gehemmt wird [8,57,91]. Das Zielorgan der Gestagentherapie im Rahmen der HRT ist somit das Endometrium und der Gestagenzusatz ist deshalb bei Frauen mit Uterus in situ notwendig [92]. Ein Problem der HRT ist die Provokation uteriner Blutungen. Viele Frauen unter HRT ziehen es vor, blutungsfrei zu sein [93] und die meisten Frauen, welche die HRT absetzen, setzen wegen Blutungsanomalien ab [94]. Die zyklische HRT kann ausserdem

prämenstruelle Symptome wie z. B. Mastalgie, Stimmungsschwankungen usw. zur Folge haben [95]. Die kontinuierliche kombinierte HRT wurde eingeführt, um die Häufigkeit uteriner Blutungen zu reduzieren. Die Gestagenapplikation kann oral, trans- oder subdermal, intramuskulär oder wie Andersson [8] dies im Rahmen der HRT als erster mitteilte, intrauterin mit der LNG-IUS erfolgen. Verglichen mit der oralen Verabreichung von LNG erreicht die LNG-IUS am Endometrium eine 200-fach höhere Konzentration [62], was in therapeutischer Absicht angewandt in zwei Studien bei 45 Patientinnen die Endometriumhyperplasie zur Rückbildung brachte [96,97]. Ein wesentlicher Vorteil der kombinierten HRT mit der LNG-IUS liegt darin, dass nach einem Jahr 72–83% der Frauen amenorrhöisch werden [8,10]. Histologisch ist am Endometrium die epitheliale Atrophie und die deziduale Transformation des Stromas nachgewiesen [9, 98]. Auch bei langzeitiger HRT mit LNG-IUS bleiben die am Endometrium erreichte Atrophie und die Amenorrhoe erhalten [99]. Unabhängig von der Form der Östrogenapplikation, ob oral [9], transdermal [98,100] oder subdermal [10], wurde mit der lokalen LNG-Applikation die bessere Blutungskontrolle und die ausgeprägtere Endometrium-suppression erreicht als mit der oralen [8] oder subdermalen [10] LNG-Verabreichung. Selbst mit einer geringeren täglich freigesetzten Dosis LNG von 5 und 10 mcg / 24 Stunden (LNG-IUS 20 mcg/24 h) liess sich bei perimenopausalen Frauen unter oraler oder transdermalen Östrogenersatztherapie (ERT) ein erfolgreicher Schutz des Endometriums erreichen [101]. Die Amenorrhöerate war aber geringer als bei 20 mcg/24 h und betrug bei der 5 mcg LNG-IUS 61% und bei der 10 mcg LNG-IUS 62%. Die täglich freigesetzte Dosis von 5 mcg und 10 mcg LNG hat ausserdem keine kontrazeptive Wirkung. LNG-IUS eignen sich somit zum Schutz des Endometriums bei peri- und postmenopausalen Frauen, die wegen klimakterischen Symptomen kontinuierlich die ERT anwenden. Die Akzeptanz

der LNG-IUS wird als sehr gut beurteilt aufgrund der Einfachheit (in der Anwendung) und der fehlenden oder minimalen Blutung [10].

Tamoxifentherapie

Tamoxifen erhöht das Risiko von Endometriumhyperplasie und Karzinom [102]. Die LNG-IUS hat eine atrophisierende Wirkung auf das Endometrium. Theoretisch wäre somit denkbar, dass mit einer LNG-IUS einer Tamoxifenbedingten Hyperplasie vorgebeugt werden kann. Gemäss Fachinformation ist die Einlage einer LNG-IUS zur Endometriumprotektion unter Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen nach Mammakarzinom allerdings nicht indiziert.

Mögliche negative Effekte der LNG-IUS

Lokale Nebenwirkungen

Die Anzahl Tage mit Blutungen und Spotting liegen anfänglich unter LNG-IUS im Vergleich zu Nova-T höher. Nach drei Monaten nimmt dieser Effekt ab und nach dem fünften Monat haben Frauen mit LNG-IUS weniger Tage mit Blutungen oder Spotting als solche mit Nova-T (15,21,29). Die kumulative Abbruchrate wegen Blutungsanomalien beträgt 3.3% in 24 und 36 Monaten, verglichen mit 17% und 27% unter LNG-haltigen Implantaten [31]. In einer in Finnland an 17 360 durchgeführten Untersuchung betrug die Fortsetzungsrate nach einem, zwei, drei, vier und fünf Jahren 93%, 87%, 81%, 75% und 65%. Gründe für die vorzeitige Entfernung waren vor allem starke Blutungen, Schmierblutungen, Infekte und Schmerzen, während gelegentliche oder totale Amenorrhoe auf die vorzeitige Abbruchrate keinen Einfluss ausübte [103]. Frühere Untersuchungen zeigten, dass die Notwendigkeit die LNG-IUS wegen Nebenwirkungen vorzeitig zu entfernen mit zunehmender Dauer der Anwendung abnimmt [15, 21,29,30].

Oligo- und Amenorrhoe unter der LNG-IUS haben keinen Einfluss auf die Gesundheit. Im Gegenteil, vor allem Frau-

en mit Menorrhagien in der Anamnese begrüssen das Sistieren der Menstruation [6], und geben die Amenorrhoe als Grund an, für den weiteren Gebrauch der LNG-IUS, auch dann, wenn keine Kontrazeption mehr erforderlich ist. Entscheidende Bedeutung kommt der ärztlichen Beratung zu, indem Frauen, die gut über die Ursachen der Amenorrhoe informiert sind, diese in der Regel problemlos akzeptieren, während Frauen, die ungenügend beraten sind, durch die Amenorrhoe verunsichert werden und die Entfernung der LNG-IUS wünschen.

Systemische Nebenwirkungen

Obwohl LNG nur in minimalen Mengen resorbiert wird, berichten wenige Frauen (unter 3%) über vaginale Trockenheit, Wallungen, Kopfschmerzen, verstärkte Behaarung, Übelkeit, Akne, Stimmungsschwankungen und entsprechend höher ist in dieser Gruppe die Rate der Entfernungen von LNG-IUS aus diesen hormonal bedingten Gründen [15,21,23,30]. Diese Nebenwirkungen treten mit ungefähr gleicher Häufigkeit auf und nehmen mit längerer Anwendungsdauer und dem Alter der Frau an Häufigkeit ab [21, 30]. Nach 5 Jahren Beobachtungszeit geben rund 85% der Frauen an, mit der LNG-IUS keine Probleme zu haben [38].

Gesundheitliche Risiken

In grossen Studien mit Beobachtungszeiten von mindestens fünf Jahren liessen sich keine negativen Effekte auf den systolischen oder diastolischen Blutdruck, das Körpergewicht, den Kohlenhydratstoffwechsel, die Leberenzyme, die Gerinnungsparameter, die Serumlipide oder Lipoproteine nachweisen [7,11,30,104,105].

Die Inzidenz zervikaler Dysplasien ist unter LNG-IUS, verglichen mit LNG-Implantaten, doppelt so hoch (4.9% versus 2.1%) [106], jedoch bilden sich diese Dysplasien während der Beobachtungszeit von fünf Jahren zurück. Eine maligne Neoplasie konnte nicht beobachtet werden [105].

Expulsionsrate

Die Ausstossungsrate der LNG-IUS beträgt 2.9 bis 6.5/100 Frauenjahre [21, 29]. Gewisse Autoren [21, 23] geben für die LNG-IUS eine höhere Expulsionsrate an als für die Kupferspirale, was allerdings in anderen Untersuchungen nicht bestätigt wird [15,22,29, 30].

Funktionelle Ovarialzysten

Unter Kontrazeption mit kontinuierlicher Gestagenmedikation ist die Inzidenz an funktionellen Ovarialzysten erhöht [107,108]. Dies wurde auch unter der LNG-IUS beobachtet. So liessen sich bei 12% der Frauen echographisch zwischen sechs Wochen und zwölf Monaten nach Einlage der LNG-IUS funktionelle Ovarialzysten nachweisen [109]. Sivin [21] fand in sieben Jahren eine Inzidenz funktioneller Ovarialzysten unter der LNG-IUS von 1.21/100 Frauenjahre. Falls diese Zysten persistieren oder symptomatisch sind, so empfiehlt sich die Entfernung der LNG-IUS, woraufhin sich die Zysten meist spontan zurückbilden [110].

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, das die LNG-IUS nicht nur eine effektive und gut verträgliche Methode zur längerfristigen, reversiblen Kontrazeption und somit eine echte Alternative zur Sterilisation darstellt, sondern darüberhinaus als wirksames Therapeutikum bei idiopathischer Hypermenorrhoe eingesetzt werden kann. Als Methode zur Prophylaxe einer Endometriumhyperplasie im Rahmen einer Östrogen-Substitutionstherapie kann die LNG-IUS ausserdem wesentlich zur Vereinfachung der Therapie und Erhöhung der Compliance beitragen.

Der LNG-IUS wird aufgrund der verschiedenen Einsatzmöglichkeiten in Zukunft in der Beratung des gynäkologisch tätigen Arztes/der gynäkologisch tätigen Ärztin wohl zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Résumé

Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (DIU-LNG)* est d'une grande efficacité contraceptive. Pour assurer la contraception après un accouchement, il convient également aux femmes qui allaitent; il représente donc une alternative très intéressante à la stérilisation lorsque le planning familial ne prévoit plus d'autres enfants. Les taux de grossesses ectopiques et d'annexites/pelvipéritonites sont moins élevés qu'avec le stérilet au cuivre. La quantité de flux menstruel diminue, ce qui correspond à une réduction en nombre et en intensité des dysménorrhées et/ou des anémies par carence en fer. Dans les cas d'hyperménorrhée/de ménorragie, le DIU-LNG représente une alternative au traitement chirurgical. Pendant et après la ménopause, le DIU-LNG peut être, dans le cadre d'une oestrogénothérapie substitutive continue, utilisé comme protection de l'endomètre.

Mot-clés: contraception – lévonorgestrel – stérilet – ménorragie – stérilisation

Korrespondenzadresse

Prof. J. Kunz
Spital Zollikerberg
Frauenklinik
Trichtenhauserstr. 20
8125 Zollikerberg

* Mirena® Schering

Bibliographic

1. Anonymous: Mechanism of action, safety and efficacy of intra-uterine devices. Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series. 1987;753.
2. Kooiker CH, Scutchfield FD: Barriers to prescribing the Copper T 380A intrauterine device by physicians. *West J Med* 1990;153:279-82.
3. Larsen S, Hansen MK, Jacobsen JC, Ladehoff P, Sorensen T, Westergaard JG: Comparison between two IUDs: Progestasert and Cu T 200. *Contracept Delivery Syst* 1981;2:281-6.
4. Sivin I: Dose and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 1991;78:291-8.
5. Rybo T: The IUD and endometrial bleeding. *J Reprod Med* 1978;20:175-82.
6. Bounds W, Robinson G: Clinical experience with a levonorgestrel releasing intrauterine contraceptive device (LNG-IUD) as a contraceptive and in the treatment of menorrhagia. *Br J Fam Plann* 1993;19:193-4.
7. Raudadkoski TH, Tomas EL, Kauppila AJ, Laatikainen TJ: Serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women receiving transdermal oestrogen in combination with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Maturitas* 1995;22:47-53.
8. Andersson K, Mattsson L, Rybo G, Stadberg E: Intrauterine release of levonorgestrel-A new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992;79:963-7.
9. Suhonen SP, Holmstrom T, Allonen HO, Lahteenmaki P: Intrauterine and subdermal progestin administration in postmenopausal hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 1995;63:336-42.
10. Suhonen SP, Allonen HO, Lahteenmaki P: Sustained-release estradiol implants and a levonorgestrel-releasing intrauterine device in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:562-7.
11. Luukkainen T, Lahteenmaki PL, Toivonen J: Levonorgestrel releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990;22:85-90.
12. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE: Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990;42:51-66.
13. Barbosa I, Olsson SE, Odland V, Goncalves T, Coutinho E: Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD. *Adv Contracept* 1995;11:85-95.
14. Rutanen EM, Salmi A, Nyman T: mRNA expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) is suppressed and those of IGF-II and IGF-binding protein-I are constantly expressed in the endometrium during use of an intrauterine levonorgestrel system. *Mol Hum Reprod* 1997;3:749-54.
15. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Lahteenmaki P, Nilsson CG, Toivonen J: Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception* 1986;33:139-48.
16. Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T: Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int J Gynecol Pathol* 1986;5:235-41.
17. Nilsson CG, Lahteenmaki P: Recovery of ovarian function after the use of a d-norgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1977;15:389-400.
18. Nilsson CG, Lahteenmaki P, Robertson DN, Luukkainen T: Plasma concentrations of levonorgestrel as a function of the release rate of levonorgestrel from medicated intra-uterine devices. *Acta Endocrinol* 1980;93:380-4.
19. Luukkainen T, Haukkamaa M, Lahteenmaki P, Toivonen J: Progress in birth control vaccines. The levonorgestrel releasing intrauterine device. Edited by Talwar GP, New York. Springer-Verlag 1988, p 37-48.
20. Xiao B, Zeng T, Wu S, Sun H, Xiao N: Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long-term use. *Contraception* 1995;51:359-65.
21. Sivin I, Stern J: Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR). Fertil Steril* 1994;61:70-7.
22. Diaz J, Faundes A, Diaz M, Marchi N: Evaluation of the clinical performance of a levonorgestrel-releasing IUD, up to seven years of use, in Campinas, Brazil. *Contraception* 1993;47:169-75.
23. Sivin I, Stern J, Coutinho: Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the copper T 380 Ag IUDs. *Contraception* 1991;44:473-80.
24. Jonsson B, Landgren BM, Eneroth P: Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception* 1991;43:447-58.
25. Xiao B, Liying Z, Xuling Z, Mengchun J: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990;41:353-62.
26. Videla-Rivero L, Etchepareborda JJ, Kesseru E: Early chorionic activity in women bearing inert IUD, copper IUD and levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1987;36:217-26.
27. Ortiz ME, Croxatto H: Mode of action of IUDs. *Contraception* 1987;36:37-53.
28. Guillebaud J: *Contraception your questions answered*. 2nd Edition, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1993. Introduction: The population explosion and the importance of fertility control. p 1-12.
29. Indian Council of Medical Research and Task Force on IUDs. Randomised clinical trials with intrauterine devices (levonorgestrel intrauterine device LNG) CuT380Ag. Cu220C. CuT200B. A 36 month study. *Contraception* 1987;39:37-52.
30. Andersson K, Odland V, Rybo G: Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49:56-72.
31. Wang SL, Wu SC, Xin XM, Chen JH, Gao J: Three years experience with levonorgestrel-releasing intrauterine device and Norplant-2 implants: a randomized comparative study. *Adv Contracept* 1992;8:105-14.
32. Faundes A, Alvarez F, Diaz JA: Latin American experience with levonorgestrel IUD. *Ann Med* 1993;25:149-53.
33. Heikkila M, Luukkainen T: Duration of breast-feeding and development of children after insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device. *Contraception* 1982; 25:279-92.
34. Heikkila M, Haukkamaa M, Luukkainen T: Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1982;25:41-9.
35. Andersson K, Batar I, Rybo G: Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception* 1992;46:575-84.
36. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M: Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device: 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987;36:169-79.
37. Franks AL, Beral V, Cates W Jr, Hogue CJ: Contraception and ectopic pregnancy risk. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1120-3.
38. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J: The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the US Collaborative Review of Sterilization (CREST). *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161-70.
39. Treiman K, Liskin L, Kols A, Rinehart W: IUDs - an update. *Population Reports, series B no 6*, 1995;22:1-33.
40. Philip T, Guillebaud J, Budd D: Late failure of vasectomy after two do-

- documented analyses showing azoospermic semen. *Br Med J* 1984;289:77-9.
41. Westrom L: Genital tract infection in women. Long-term consequences of pelvic inflammatory disease. Edinburgh. Churchill Livingstone. Edited by Hare MJ. 1988, p 350-67.
 42. Buchan H, Vessey M: Epidemiology and trends in hospital discharges for pelvic inflammatory disease in England 1975-1985. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1219-23.
 43. Westrom L: Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:707-13.
 44. Westrom L, Bengtsson LP, Mardh PA: The risk of pelvic inflammatory disease in women using intrauterine contraceptive devices as compared to non users. *Lancet* 1976;2:221-4.
 45. Buchen H, Villard-Mackintosh L, Vessey M, Yeates D, McPherson K: Epidemiology of pelvic inflammatory disease in parous women with special reference to intrauterine device use. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:780-8.
 46. Farley TMM, Rosenberg M, Rowe PJ, Chien J-H, Meirik O: Intra-uterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992;339:785-8.
 47. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H: Protective effect of in-traiterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and copperreleasing intrauterine devices [see comments]. *Obstet Gynecol* 1991;77:261-4.
 48. Lee NC, Rubin GL, Ory HW, Burkman RT: Type of intrauterine device and the risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1983;62:1-6.
 49. Mishell DS: The intrauterine device: a bacteriologic study of the endometrial cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:119-26.
 50. Rivera R: Is there an effect of the IUD string in the development of pelvic inflammatory disease in IUD users? In: Bardin CW, Mishell DR Jr, eds. *Proceedings from the Fourth International Conference on IUDs*. Butterworth-Heinemann 1994;171-8.
 51. Sinei SKA, Schulz KF, Lamptey PR: Preventing IUCD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:412-9.
 52. Walsh T., Grimes D, Freziers R, Nelson A, Bernstein L, Coulson A, Bernstein G: Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. *Lancet* 1998;351:1005-8.
 53. Fedele L, Bianchi E, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M: Treatment of adenomyosis associated menorrhagia with a levonorgestrelreleasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997;68:426-9.
 54. Fong Y-F, Sing K: Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the Levonorgestrel-Releasing intrauterine System. *Contraception* 1999;60:173-5.
 55. Singer A, Ikomi A: Successful treatment of uterine fibroids using an intrauterine progesterone device. XIV FIGO Congress, Montreal. Canada. 1994. (Abstract)
 56. Guidance LC, Irwin JC, Dsupin BAEA: Insulin-like growth factor (IGF). IGF binding protein (IGFBP) and IGF receptor gene expression and IGFBP synthesis in human uterine leiomyomata. *Hum Reprod* 1993;8:1796-1806.
 57. Pekonen F, Nyman T, Lahteenmaki P, Haukkamaa M, Rutanen EM: Intrauterine progestin induces continuous insulin like growth factorbinding protein-I production in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992;75:660-4.
 58. McCausland AM, McCausland VM: Depth of endometrial penetration in adenomyosis helps determine outcome of rollerball ablation. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1786-93.
 59. Takebayashi T, Fujino Y, Umesaki N, Ogita S: Danazol suspension injected into uterine cervix of patients with adenomyosis and myoma. *Gynecol Obstet Invest* 1995;39:207-11.
 60. Nelson JR, Corson SL: Long-term management of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist: a case report. *Fertil Steril* 1993;59:441-3.
 61. Critchley HOD, Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF: Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod* 1998;13:1210-7.
 62. Nilsson C, Haukkamaa M, Vierola H, Luukkainen T: Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUS. *Clin Endocrinol* 1982;17:529-36.
 63. Cameron IT, Leask R, Kelly RW, Baird DT: The effects of danazol, mefenamic acid, norethisterone and a progesteroneimpregnated coil on endometrial prostaglandin concentrations in women with menorrhagia. *Prostaglandins* 1987;34:99-110.
 64. Hallberg L, Nilsson I: Determination of menstrual blood loss. *Scand J Lab Invest* 1964;16:244-8.
 65. Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G: Menstrual blood loss, a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1966;45:320-51.
 66. Cole SK, Billewicz WZ, Thomson AM: Sources of variation in menstrual blood loss. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth* 1971;78:933-9.
 67. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA: Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;351:485-9.
 68. Scott HM, Scott WG: Hysterectomy for nonmalignant conditions: cost to New Zealand society. *NZ Med J* 1995;108:423-6.
 69. Coulter A, Bradlow J, Agass M, Martin-Bates C, Tulloch A: Outcomes of referrals to gynaecology outpatient clinics for menstrual problems: an audit of general practice. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:789-96.
 70. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D: The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:402-7.
 71. Scottish Hysteroscopic audit Group: A scottish audit of hysteroscopic surgery for menorrhagia: complications and follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:249-54.
 72. Dwyer N, Hutton J, Stirrat GM: Randomised controlled trial comparing endometrial resection with abdominal hysterectomy for the surgical treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:237-43.
 73. Pinion S, Parkin DE, Abramovich DR: Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation and transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding. *BMJ* 1994; 309:979-83.
 74. Shaw STE: Quantitative menstrual and intermenstrual blood loss in women using Lippes Loop and copper T intrauterine devices. *Contraception* 1980;21:343-52.
 75. Nilsson L, Sölvell L: Clinical studies on oral contraceptives - a double blind crossover study of four different preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967;46:Suppl 8.
 76. Nilsson L, Rybo G: Treatment of menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:713-20.
 77. Fraser IS, Pearce C, Shearman RP, Elliot PM, McIlveen J, Markham R: Efficacy of mefenamic acid in patients with a complaint of menorrhagia. *Obstet Gynecol* 1981;58:543-51.
 78. Rybo G: Nilsson S, Sikström B, Nygren KG: Naproxen in menorrhagia. *Lancet* 1981;i:608-9.
 79. Chimbira TH, Andersson AB, Naish C, Cope E, Turnbull AC: Reduction

- of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia; lack of effect of placebo. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:1152-8.
80. Shaw ST: Intrauterine contraception: recent advances and future prospects. Edited by Zatzchni, G.I. Philadelphia: Harper and Row. 1985. Endometrial histopathology and ultrastructural changes with IUD use. p 276-96.
81. Liedholm PE: No increase in the fibrinolytic activity of the human endometrium by the progesterone releasing IUD (Progestasert). *Contraception* 1978;17:531-40.
82. Andersson K, Rybo G: Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:690-4.
83. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT: Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:592-98.
84. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G: A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:879-83.
85. Lähteenmäki P, Haukkamaa M, Puolakka J: Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *Br Med J* 1998;316:1122-6.
86. Faundes A, Alvarez F, Brache V, Tejada AS: The role of the levonorgestrel intrauterine device in the prevention and treatment of iron deficiency anemia during fertility regulation. *Int J Gynaecol Obstet* 1988;26:429-43.
87. Sculpher MJ, Dwyer N, Byford S, Stirrat GM: Randomised trial comparing hysterectomy and transcervical endometrial resection: effect on health related quality of life and costs two years after surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:142-9.
88. Nilsson CG, Luukkainen T, Diaz J, Allonen H: Clinical performance of a new LNG releasing IUD. A randomised comparison with a Nova T copper device. *Contraception* 1982;25:345-56.
89. Nachigall LE, Nachigall RH, Nachigall RB, Beckman EM: Estrogen replacement II: A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979;54:74-9.
90. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg LE: Risk of localised and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985;313:969-72.
91. Suhonen S, Haukkamaa M, Holmström T: Endometrial response to hormone replacement therapy as assessed by expression of insulin-like growth factorbinding protein-1 in the endometrium. *Fertil Steril* 1996;65:776-82.
92. Whitehead M, Lobo RA: Consensus conference on progestagen use in postmenopausal women. *Lancet* 1988;2:1243-4.
93. Ferguson K, Hoegh C, Johnson S: Estrogen replacement therapy. A survey of women's knowledge and attitudes. *Arch Int Med* 1989;149:133-6.
94. Hahn RG: Compliance considerations with estrogen replacement: Withdrawal bleeding and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1854-8.
95. Hammarbach S, Backstrom T, Holst J, von-Schoultz B, Lyrenas S: Cyclical mood changes as in the premenstrual tension syndrome during sequential estrogen-progestagen postmenopausal replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:393-7.
96. Perino A, Quartararo P, Catinella E, Genova G, Cittadini E: Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing devices. *Acta Eur Fertil* 1987;18:137-40.
97. Scarselli G, Tantini C, Colafranceschi M: Levonorgestrel, Nova-T and precancerous lesions of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 1988;IX:284-6.
98. Suvanto-Luukkonen E, Sundström H, Penttinen J: Insulinlike growth factorbinding protein-1: a biochemical marker of endometrial response to progestin during hormone replacement therapy. *Maturitas* 1995;22:255-62.
99. Suhonen S, Holmström T, Lähteenmäki P: Three-year follow-up of the use a levonorgestrel-releasing intrauterine system in hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:145-50.
100. Raudaskoski TH, Lahti EI, Kauppila AJ: Transdermal estradiol with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints: clinical and endometrial responses. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:114-9.
101. Wollter-Svensson L-O, Stadberg E, Andersson K: Intrauterine administration of levonorgestrel 5 and 10 ug/24 hours in perimenopausal hormone replacement therapy. A randomized clinical study during one year. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:449-54.
102. Neven P, De Muylder Y, Van Belle Y, Campo R, Vanderick G: Tamoxifen and the uterus. *BMJ* 1994;309:1313-4.
103. Backman T, Huhtala S, Blom T, Luoto R, Rauramo I, Koskenvuo M: Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system: a nation-wide study of 17360 users. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;Vol 107:335-9.
104. Wollter-Svensson LO, Stadberg E, Andersson K: Intrauterine administration of levonorgestrel in two low doses in HRT. A randomized clinical trial during one year: effects on lipid and lipoprotein metabolism. *Maturitas* 1995;22:199-205.
105. Rönnerdag M, Odland V: Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:716-21.
106. Misra JS, Engineer AD, Randon T: Cervical cytology associated with levonorgestrel contraception. *Acta Cytol* 1995;39:45-9.
107. Tayob Y, Adams J, Jacob H: Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only contraception. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:1003-9.
108. Kurunmaki H: Contraception with levonorgestrel-releasing subdermal capsules. Norplant after pregnancy termination. *Contraception* 1983;27:473-82.
109. Robinson GE, Bounds W, Kubbal AAE: Functional ovarian cysts associated with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Br J Fam Plann* 1989;14:131-2.
110. Nilsson CG, Lähteenmäki PLA, Luukkainen T: Levonorgestrel plasma concentrations and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with a levonorgestrel-IUD. *Contraception* 1980;21:225-38.